

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 木 村 正 志

主論文 1 編

Characteristic Expression of p57/Kip2 in Balloon Cells in Focal Cortical Dysplasia.
Neuropathology (掲載予定)

審 査 結 果 の 要 旨

Balloon cellは、限局性皮質異形成タイプIIb (FCD IIb), 結節性硬化症(TSC), 片側巨脳症(HME)を含む様々な皮質形成異常をきたす疾患において認められる病理学的特徴のひとつである。Balloon cellの由来やその形成機序については未だ不明である。最近の研究では、異常な幹細胞がballoon cell形成に関与する, radial glial progenitor cells由来である, radial glial cellsが異常分化したもの, 正常な分化に失敗して細胞周期が停止した異常な細胞が残存したものといった可能性が報告・検討されており, balloon cellの形成機序において, 細胞周期の調節不全が非常に重要であると推測されている。

申請者は, サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害因子のうちのCip/Kipファミリーのメンバーで, 細胞周期の調節や増殖, 分化に関わる蛋白質であるp57/Kip2について, FCD IIb, TSC, HMEのballoon cellにおける免疫組織化学的発現について検討した。対象は, 臨床的に難治性てんかんを呈し, 外科的切除術を施行されたFCD IIb 26例, TSC 17例, HME 6例の切除標本である。それぞれの症例につきp57/Kip2染色した1切片を用いてballoon cellを同定し, p57/Kip2陽性のものを計数した。また, FCD IIb群のいくつかの切片を用いてp57/Kip2免疫電子顕微鏡像を確認した。FCD IIbでは, balloon cellはさまざまなp57/Kip2陽性像を呈し, 弱いdot状, 強いdot状, 網状, および突起状に陽性となるものが認められた。p57/Kip2陽性構造は細胞質膜と突起の近位部に限局しているように見え, 核や核周辺部, 細胞質では認められなかった。細胞質辺縁にdot状に陽性構造をもつものは主として白質で多く認められ, 突起状に陽性構造をもつものは主として皮質深層および灰白境界で認められた。一方, TSCではほとんどのballoon cellがp57/Kip2陰性であった。HMEで見られたballoon cellでは, FCD IIbと類似したp57/Kip2陽性像を認めた。免疫電子顕微鏡像では, balloon cellのp57/Kip2免疫原性は主として, 細胞質辺縁および突起近位部のフィラメント上に認められた。

p57/Kip2はCDK阻害因子であるCip/Kipファミリーのひとつで, 細胞周期を調整することが知られている。中枢神経系の発生においては, 神経発生, 分化, 遊走などの様々な段階に関与することが明らかとなっている。最近の報告では, Cip/Kipファミリーの蛋白質が神経細胞やグリア細胞への分化を制御していると考えられている。Balloon cellは神経細胞やグリア細胞に分化する前駆細胞の異常な分化によって形成されると考えられていることから, 本研究で明らかになったballoon cellにおけるp57/Kip2蛋白質の発現は, 神経前駆細胞の異常な分化と関係している可能性が考えられた。また, balloon cellにおけるp57/Kip2の発現においてFCD IIb, TSC, HMEのあいだに差が見られ, これらの疾患の病態形成機序の相違に関係している可能性が考えられた。

以上が本論文の要旨であるが, これまでに報告のないFCDのballoon cellにおけるp57/Kip2の発現と局在を明らかにし, TSCのそれとの差異を示した点で, 医学上価値ある研究と認める。

平成27年2月19日

審査委員 教授 伏 木 信 次 ㊞

審査委員 教授 細 井 創 ㊞

審査委員 教授 福 居 顯 二 ㊞